

Contribution du comité 1 de la CIPR Bilan après la réunion de septembre 2005 à Genève

Margot Tirmarche

Chef du Laboratoire d'Epidémiologie de l'IRSN

Membre du comité 1 de la CIPR

CIPR

COMITE 1 : EFFETS des radiations SUR LA SANTE

- **16 membres représentant les disciplines suivantes :**
 - **Épidémiologie, statistiques : 6**
 - **Radiobiologie, médecine, génétique, dosimétrie : 10**
 - **Observateur permanent : (UNSCEAR), autres organismes internationaux**
- **représentant les pays suivants :**
 - **USA (7);**
 - **Royaume- Uni (2);**
 - **Allemagne (2);**
 - **France,**
 - **Pays-Bas**
 - **Japon,**
 - **Russie,**
 - **Chine,**

Composition du comité 1

- **R J Preston remplace R Cox (Chairman) (sortant)**
- **J H Hendry (secrétaire)**
- **R Ullrich (Vice-Chairman)**
- **C R Muirhead**
- **D L Preston**
- **A V Akleyev**
- **E Ron**
- **K. Sankaranarayanan(sortant) remplacé par Dr RANAJIT Chakraborty**
- **C E Land (sortant)**
- **R E Shore**
- **J B Little (sortant) remplacé par W. Morgan**
- **F A Stewart**
- **M Tirmarche**
- **O Niwa**
- **P-K Zhou**
- **A. Kellerer (sortant) remplacé par W. Rühm**
- **M. Blettner**

CIPR **COMITE 1 : EFFETS SUR LA SANTE**

Principal objectif : expertise internationale et indépendante,

→ rapport de synthèse des connaissances acquises

→ visant un consensus scientifique :

à partir des résultats publiés récemment dans la littérature internationale provenant de différents types d'études :

- **épidémiologie;**
- **radiobiologie; génétique; biologie cellulaire, moléculaire**

domaine à approfondir : mise en place de groupes de travail sur un sujet spécifique

Collaboration : avec les autres comités, afin de préciser les éléments nouveaux susceptibles d'améliorer la radioprotection

CIPR COMITE 1 : EFFETS SUR LA SANTE

- Etudes à partir d'observations sur populations humaines : effets à long terme, études aux faibles doses:
 - leucémies; tumeurs solides;
 - maladies autres que cancer (ex: cataractes, maladies respiratoires et cardiaques, autres)
- Etudes en expérimentations animales : confrontation avec les données humaines pour préciser les mécanismes sous-jacents, discussion en fonction de la gamme de doses
- Etudes au niveau tissulaire, cellulaire, moléculaire :
 - mise en évidence de mécanismes d'interaction, « de voisinage » cellulaire, de réponse adaptative.....

CIPR COMITE 1 : EFFETS SUR LA SANTE

- **Missions sur période 2001-2005**
 - Étude des bases biologiques susceptibles d'expliquer les effets sur la santé induits par les radiations
 - Synthèse des données épidémiologiques, expérimentales et théoriques permettant une quantification du risque aux faibles doses
 - Révision de la mesure du détriment sanitaire, notamment des facteurs de pondération tissulaire (w_t)
 - Voir « foundation document », cité en annexe du rapport actuellement en consultation sur le site www.icrp.org

CIPR COMITE 1 : EFFETS SUR LA SANTE

- *Questions :*

Etudes d'incidence des cancers sont plus informatives que des études de mortalité ?

» Oui , donc préconisées dans le calcul du risque

- Meilleure protection pour les cancers de la thyroïde, cancers de la peau , cancer du sein ? Oui, mais

Cancer du sein : risque élevé d'après dernières données des survivants d'Hiroshima et Nagasaki : quel poids par rapport aux autres organes dans le calcul du w_t

- Résultats d'H et N : actuellement en fonction de la DS86; quid avec la DS02 :
- résultats très proche au niveau de l'expression du risque

Studies of mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 13: Solid Cancer and Noncancer disease mortality: 1950-1997.

**DL Preston, Y Shimizu, DA Pierce, A Suyama, K Mabuchi.
Radiation Research 2003 Oct; 160(4): 381-407.**

- **Le rapport précédent faisait le point de la mortalité en 1990 (Pierce 1996, Shimizu 1999). La présente analyse ajoute donc 7 ans de suivi :**
 - **une augmentation importante de la taille de la cohorte (12 % des personnes années) et du nombre de décès observés (15 %), et par conséquent de la puissance statistique (capacité à détecter un effet s'il existe).**
 - **la continuation du suivi permet également de mieux apprécier l'effet de l'âge sur le risque de décès.**
- **9 935 décès par cancers solides sur période 1950-1997, dont 440 (4%) attribuables à l'exposition aux rayonnements ionisants.**

Studies of mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 13: Solid Cancer and Noncancer disease mortality: 1950-1997.

**DL Preston, Y Shimizu, DA Pierce, A Suyama, K Mabuchi.
Radiation Research 2003 Oct; 160(4): 381-407.**

- **L'étude confirme l'existence d'une relation dose-effet compatible avec une relation linéaire.**
- **L'estimation de l'excès de risque relatif (ERR) est concordante avec celle des analyses antérieures :**
 - ➔ **ERR = 0,47 par Sv (pour un âge de 30 ans lors de l'exposition et un âge atteint de 70 ans, moyenné sur le sexe).**

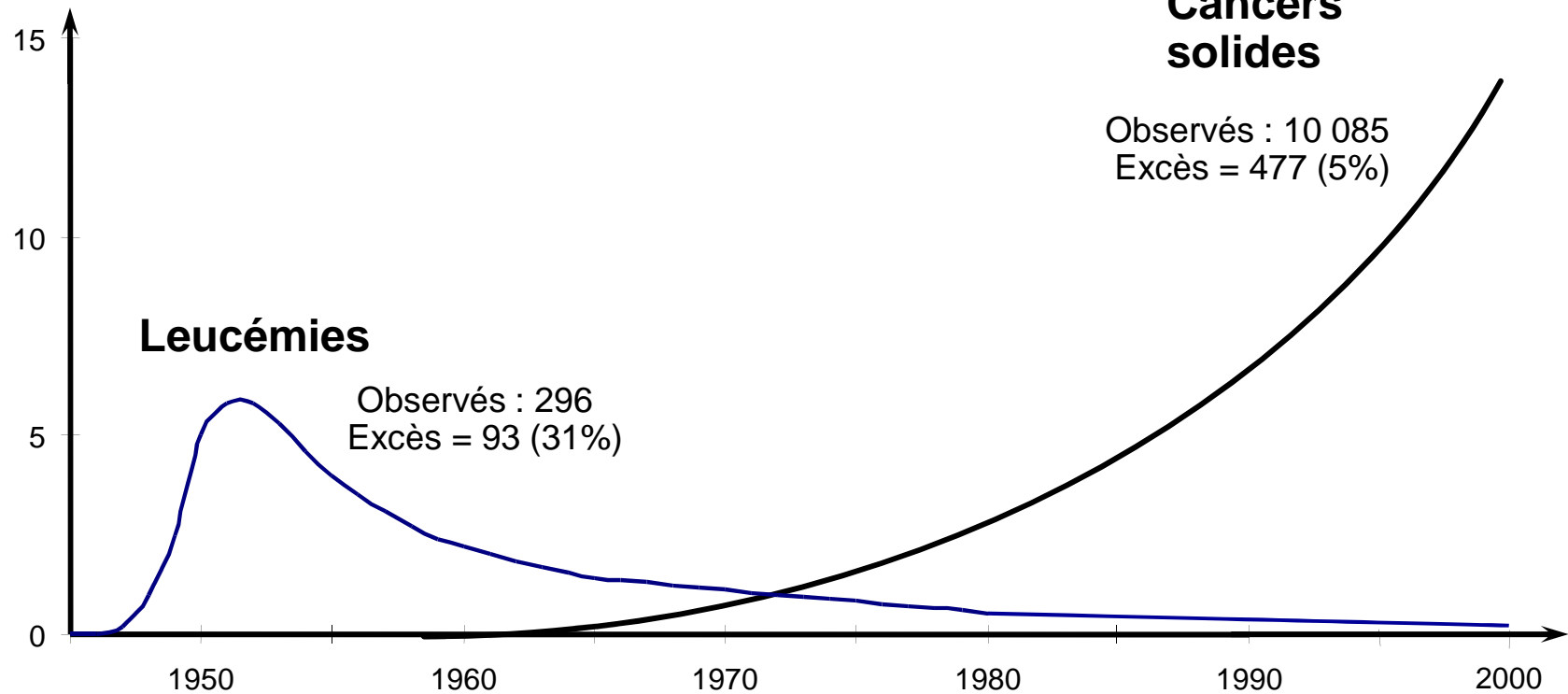
L'excès de risque par Sv estimé sur des zones de doses restreintes (moins de 200 mSv) n'est pas plus faible que celui estimé sur l'ensemble des doses (0 à 4 000 mSv).
 - ➔ **pas d'indication d'une réduction du coefficient de risque aux faibles doses.**
 - ➔ **on ne peut plus se contenter d'un coefficient de risque unique pour refléter le risque radio-induit de décès par cancers solides. Les évaluations de risque doivent tenir compte de l'âge à l'exposition et du délai depuis l'exposition (ou de l'âge atteint).**

Mortalité par cancer chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki

Prolongation du suivi jusqu'en 2000 (Preston *et al.* Radiat Res 2004)

Excès de risque

/10 000



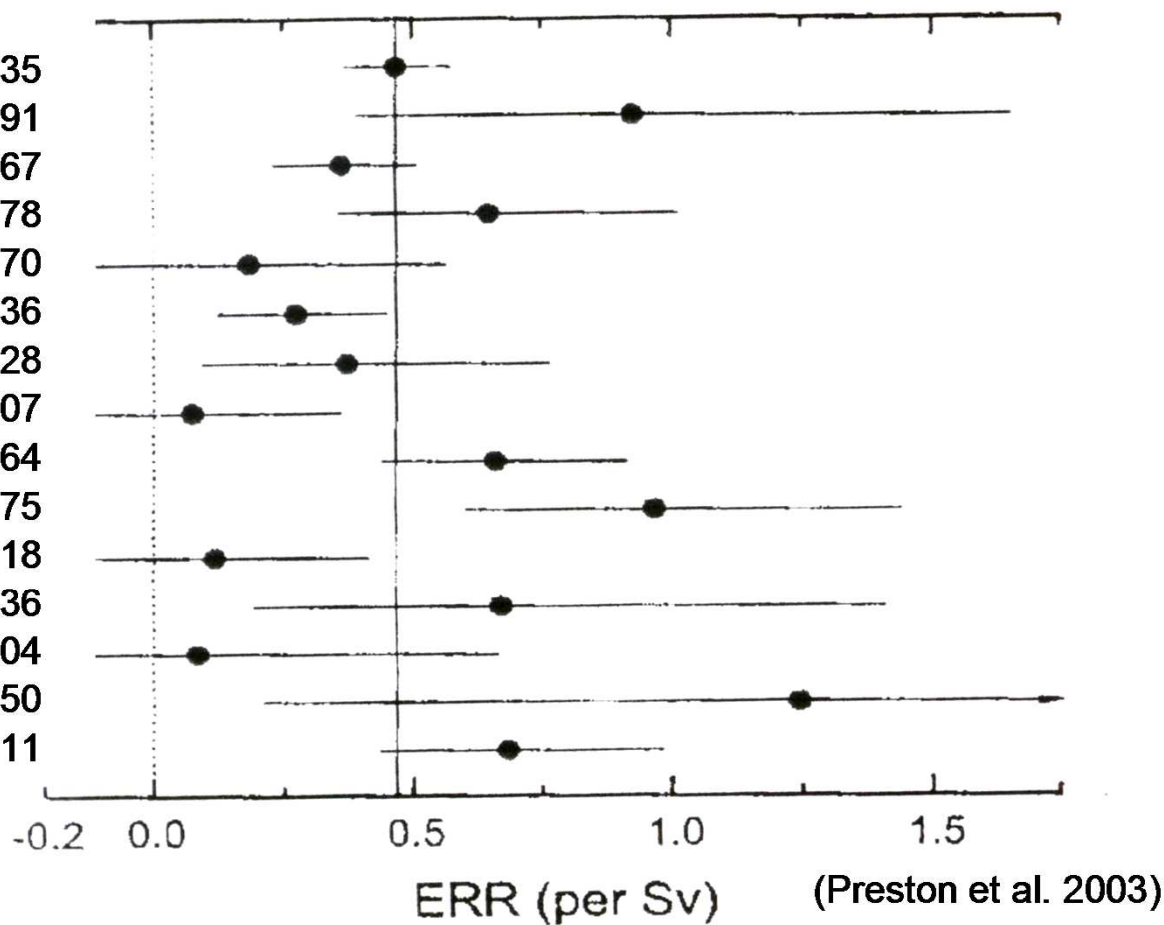
mortalité 1950-2000, Preston 2004

Life Span Study : Risque relatif par site de cancer

Excès de Risque Relatif par Sv
et intervalle de confiance à 90%, 1950-1997

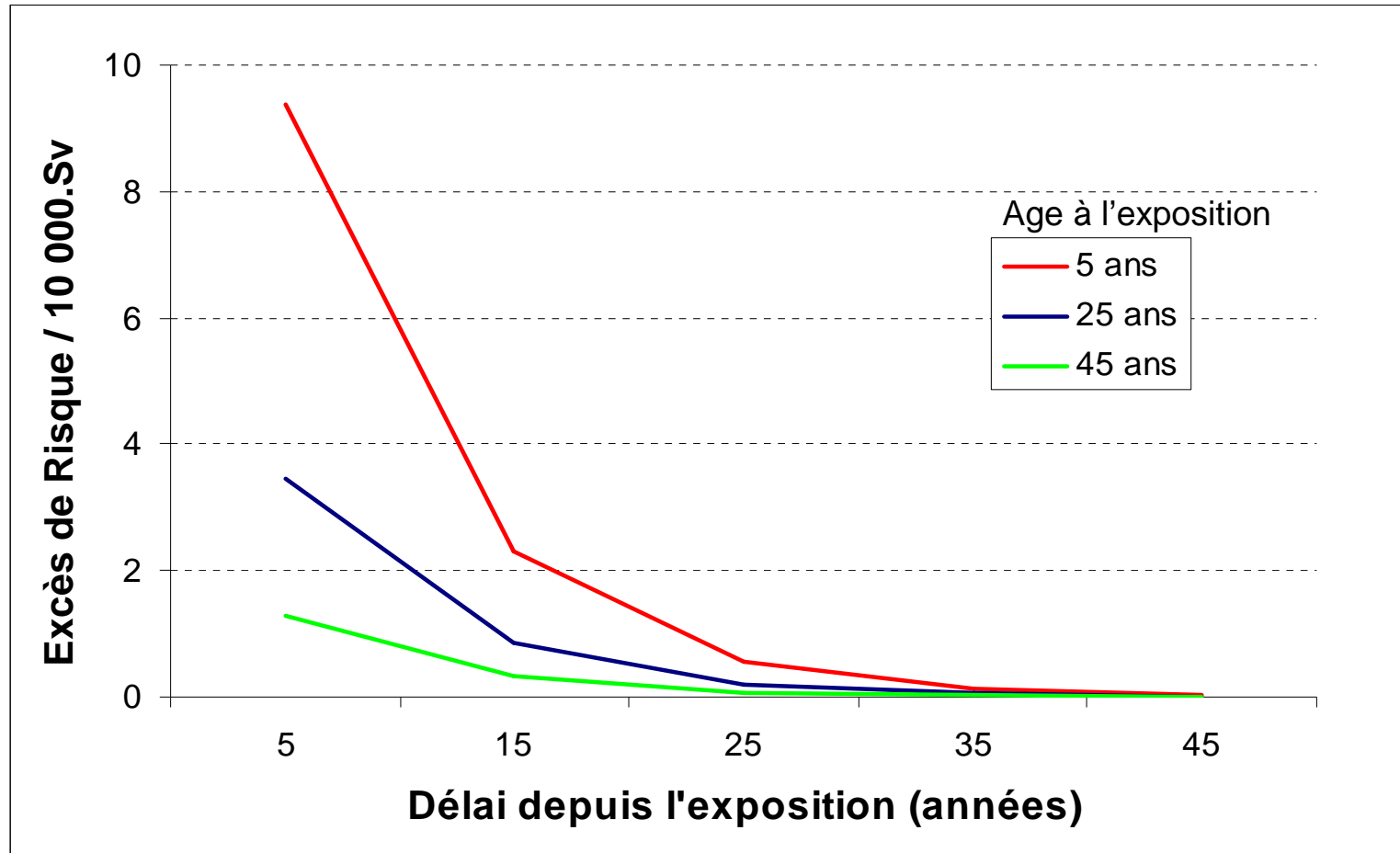
Décès

Touts cancers solides	9 335
Oesophage	291
Estomac	2 867
Colon	478
Rectum	370
Foie	1 236
Vésicule biliaire	328
Pancréas	407
Poumon	1 264
Sein (F)	275
Utérus (F)	518
Ovaires (F)	136
Prostate (H)	104
Vessie	150
Autres cancers solides	911



Life Span Study : Effet de l'âge à l'exposition et du délai depuis l'exposition

Risque de leucémie lymphoïde aiguë



(Life Span Study, d'après Preston et al 1994)

Étude des survivants d'Hiroshima et Nagasaki : Apports des nouveaux résultats

- Extension du suivi de mortalité de 10 ans et de l'incidence de 12 ans
 - Gain de puissance statistique
 - Meilleure estimation de l'impact des facteurs dépendant du temps

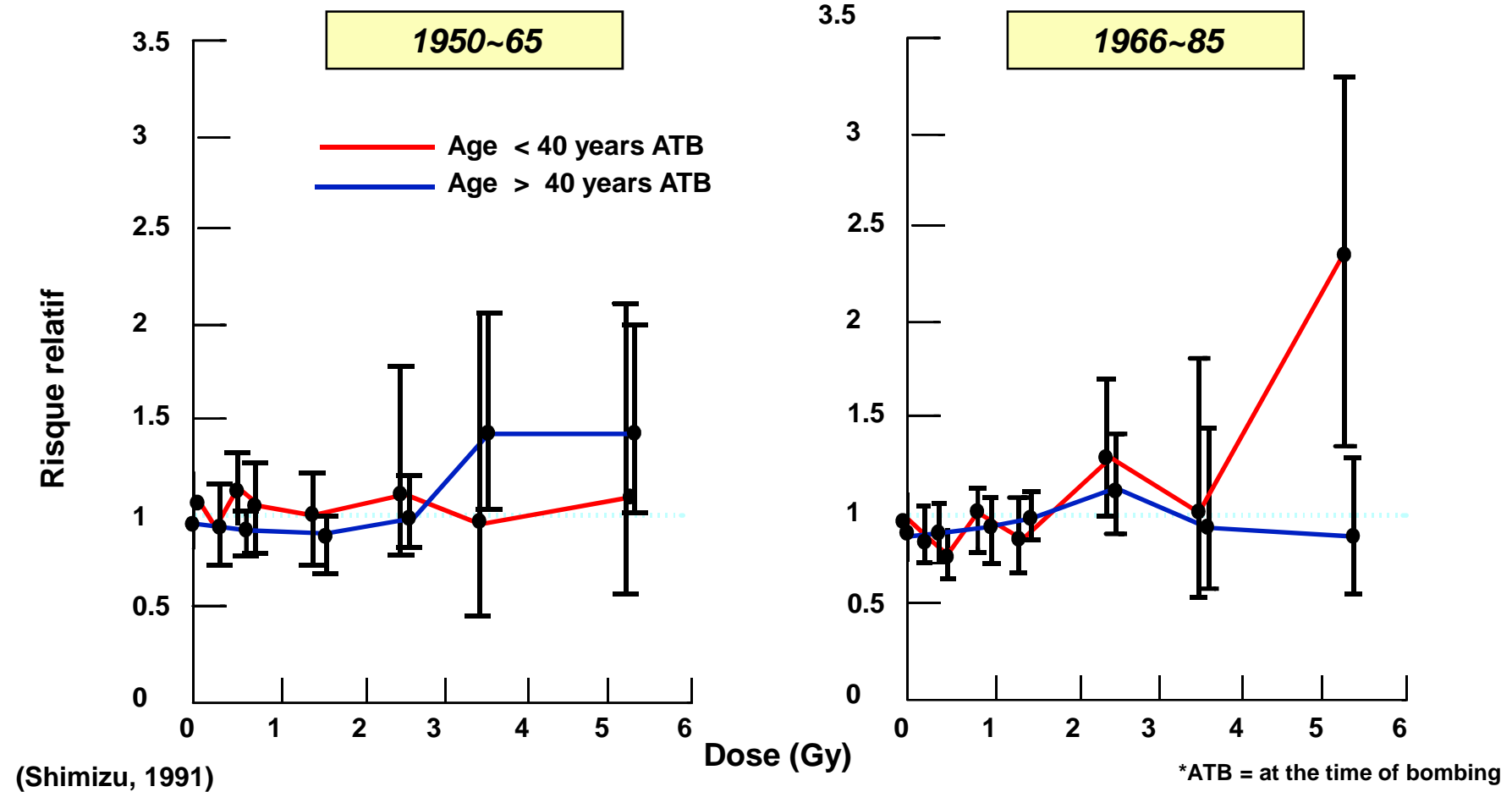
 *Continuer le suivi*

- Cancers solides
 - Risque significatif à partir de la zone de doses 0-125 mSv
 - Pas de réduction de la pente aux faibles doses
 - Relation dose-réponse compatible avec un modèle sans seuil
 - Diminution du risque avec l'âge atteint (-20%/décade)
 - Hétérogénéité du risque selon le site de cancer

 *Le risque ne se résume pas à un simple coefficient de risque constant vie entière*

Mortalité par maladies autres que les cancers

Hiroshima – Nagasaki : bilan fin 1985



Hiroshima – Nagasaki : mortalité non-cancer (1968-97)

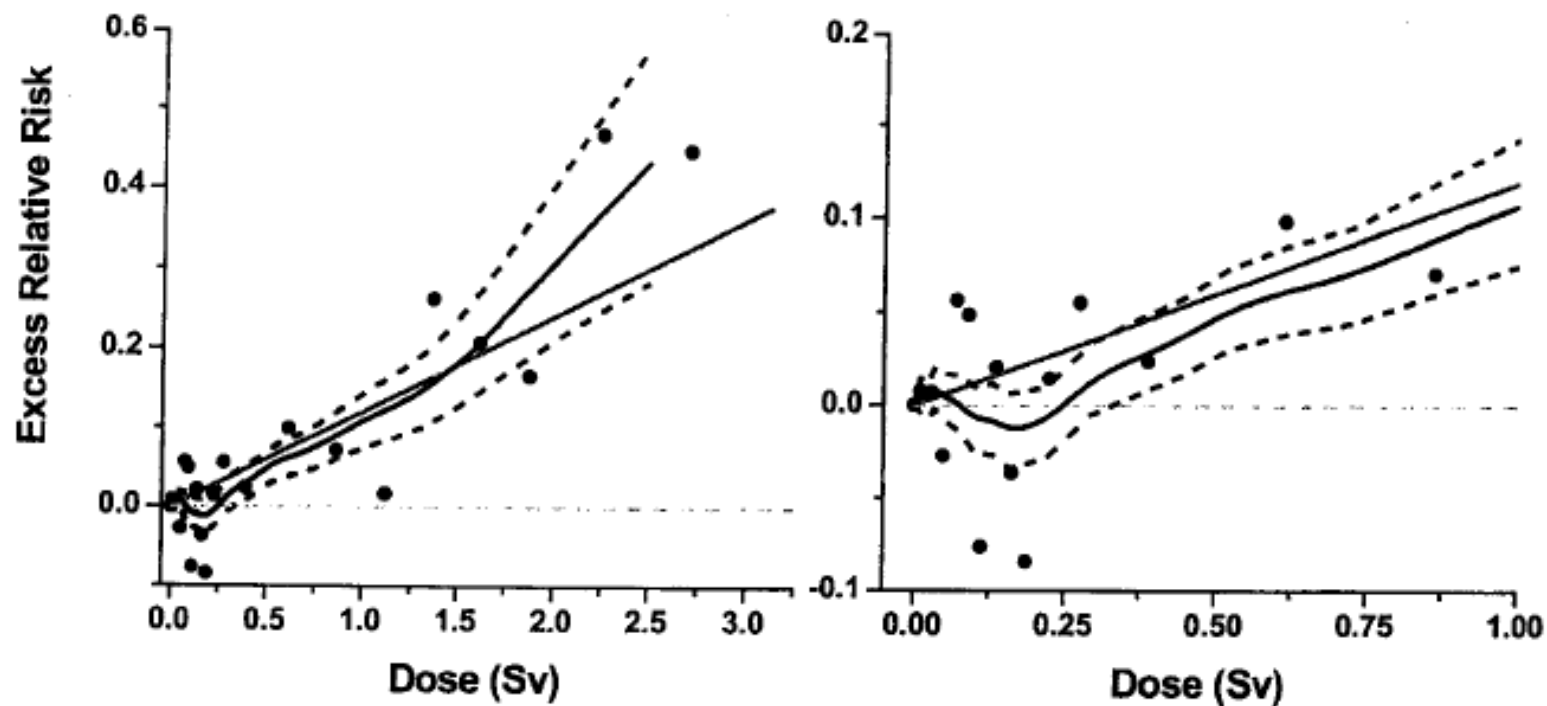


FIG. 10. Noncancer dose-response function for the period 1968–1997. The solid straight line indicates the fitted linear ERR model without any effect modification by age at exposure, sex or attained age. The points are dose category-specific ERR estimates, the solid curve is a smoothed estimate derived from the points, and the dashed lines indicate upper and lower one-standard-error bounds on the smoothed estimate. The right panel shows the low-dose portion of the dose-response function in more detail.

(Preston et al 2003)

Adult Health Study : Incidence des pathologies non cancéreuses

Adult Health Study (Yamada et al. Rad Res 2004)

1958-1998 (extension de 12 ans) - 10339 individus – DS86

Examen clinique tous les 2 ans

Enquêtes postales : historique tabagique et consommation d'alcool

Associations avec la dose à l'organe	Observés	RR à 1 Sv
• Pathologies thyroïdiennes	964	1.33
• Hépatite chronique et cirrhose	1774	1.14
Possible effet confondant infection HBC ou HCV		
• Myoma utérus (F)	922	1.46
• Cataracte	3484	1.06
• Hypertension	5035	1.03
• Infarctus du myocarde (ATB < 40 ans)	78	1.25
• Calculs des reins et des uretères (H)		1.47

Relations persistent après prise en compte de la consommation de tabac et d'alcool

Résultats : Maladies non cancéreuses (1950-1997)

- 31 881 décès dont 250 en excès (0,8 %)
- Relation dose-réponse linéaire
excès de risque relatif de 14 % par Sievert
- Association significative sur la zone de doses
0-750 mSv
 - ERR/Sv statistiquement significatif pour
 - Maladies cardiaques
 - Accidents vasculaires-cérébraux
 - Maladies du système respiratoire
 - Maladies du système digestif
 - Maladies du sang et organes hématopoïétiques

(Life Span Study, d'après Preston et al 2003)

CIPR COMITE 1 : EFFETS SUR LA SANTE

SYNTHESE :

- **Risque de décès pour maladies autres que cancers :**
 - » **Risque cardio-vasculaire :**
 - suivi des patients post-radiothérapie : augmentation du risque ;
peu d'études avec une bonne précision de la relation dose-effet : à suivre
 - Suivi des survivants d'H et N : relation dose-effet existe
 - Études travailleurs : analyses non encore publiés
 - » **Risque de cataracte ou d'opacité du cristallin :**
 - revue de la biblio :
 - H et N et liquidateurs de Chernobyl : influence du débit d'exposition ?
publication en attente

- **Risques différents en fonction du sexe, de l'âge à l'exposition, du temps depuis l'exposition (études épidémiologiques récentes)**
 - faut-il des w_t par sous-catégorie de population ?
 - système de protection trop complexe ? a priori en faveur d'une seule approche hommes et femmes réunis,
 - Effets héréditaires : synthèse légèrement différente du document UNSCEAR 2000; à expliciter

CIPR **COMITE 1 : EFFETS SUR LA SANTE**

- **Faibles doses et faible débit de doses :**
 - Réponses du GT :
 - » relation dose-effet observée dans de nombreuses études (en plus des études H et N)
 - Nécessité de travail sur risque spécifique des expositions alpha
 - Dans le calcul du détriment sanitaire (wt) : annexe donnera plus de détails sur les différentes étapes de ce calcul, sur les hypothèses différentes de celles à la base des calculs pour la CIPR 60
 - » ex : implication du transfert du risque pour différents types de populations: US, Europe, Asie,
 - » taux de base tributaire des co-facteurs,
 - » risque relatif, risque absolu, pondération en fonction du sexe)

CIPR **COMITE 1 : EFFETS SUR LA SANTE**

- **Effets cancérigènes et mécanismes sous-jacents:**
 1. **revue données animales**
 - » **Relation linéaire aux faibles doses**
 - » **Pas de réduction de la pente de la relation dose-effet pour des doses faibles, inférieures à 1 Gy**
 2. **Au niveau tissulaire et cellulaire : description des phénomènes observés , mais difficulté de liaison directe avec les observations à long terme :**
 - Instabilité génomique, risque transgénérationnel.....**
 - Un chapitre spécial sera développé sur l'impact possible du by-stander effect (en collaboration avec J Little)**

Un chapitre sur les incertitudes est également demandé

CIPR **COMITE 1 : EFFETS SUR LA SANTE**

- **Groupe de Travail : modélisation du risque**
 - Evaluation du risque vie entière pour différents types de populations,
 - discussion du choix des coefficients de risque par organe :

Discussion actuelle : 18 tissus possibles;
un choix plus pragmatique serait de se limiter à une dizaine de tissus, en considérant que les « organes autres » représentent environ 20% du risque total

Voir synthèse de L.E HOLM :

Tissus	W_T	$\sum W_T$
Moelle osseuse, sein, colon, poumon, estomac	0,12	0,60
Vessie, œsophage, foie, thyroïde	0.05	0,20
« remainder », gonades	0,08	0,16
Surface osseuse, cerveau, glandes salivaires, peau	0 01	0 04

CIPR **COMITE 1 : EFFETS SUR LA SANTE**

Avantages et limites du C1

Le comité présent renferme un mélange intéressant de scientifiques avec des expériences différentes, les « nouveaux » se sont bien intégrés, mais il est clair que la synthèse commune n'est possible que si tous ont une connaissance commune du sujet abordée (RERF, effet au niveau des cellules....)

- **La manière de collaborer est différente de celle de l'UNSCEAR**
- **Sur certains sujets ne pas oublier la nécessaire collaboration avec les autres comités (ex radon: modèle pulmonaire-épidémio)**
- **Le comité 1 est un comité de scientifiques auquel on demande une évaluation précise mais aboutissant si possible à des outils de gestion du risque relativement simples (lien avec commission principale)**
- **La représentation française est insuffisante**

CIPR **COMITE 1 : EFFETS SUR LA SANTE**

Période 2006-2009

Proposition de nouveaux groupes de travail

- **dont un sur le risque de cancer après exposition par contamination interne alpha, sous coordination française**
 - **Synthèse des données épidémiologiques provenant**
 - » **du suivi des travailleurs de Mayak et des populations ayant vécu dans les environs de cette usine**
 - » **des mineurs d'uranium exposés aux descendants du radon et des populations exposées au radon dans leur habitat**
 - » **des malades ayant été traité au radium ou au thorotrast**
 - » **d'autres populations de travailleurs ayant eu des expositions à l'uranium ou au plutonium durant leur vie professionnelle**
- **Collaboration étroite avec le groupe dosimétrie**
- **Première réunion à l'IRSN 30 01 au 0302 2006**

Conclusion

- **La commission principale reçoit des informations venant des différents sous-comités C1 à C5**
- **Elle établit un consensus sur les principales directions à choisir ou modifications à apporter par rapport aux recommandations précédentes.**
- **Elle apporte aussi une aide à la compréhension des documents établis par des scientifiques ayant parfois un « jargon » trop spécialisé**
- **Elle a un rôle de « gestionnaire du risque »**
- **Par rapport au travail du comité 1, et à ce stade de nos études, il n'y aura pas, dans l'immédiat, d'éléments importants remettant en cause la réglementation actuelle**
- **sujets à suivre : risque autre que cancer, risque spécifique hommes/femmes, DDREF**
- **Prochaine réunion du comité 1 : fin septembre 2006, à Paris**